靶向 TL1A 的抗体及其应用

本申请要求申请日为 2024/3/5 的中国专利申请 202410250612X 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于生物领域，具体涉及一种靶向 TL1A 的抗体及其应用。

背景技术

肿瘤坏死因子样配体 1A (Tumor necrosis factor (TNF)-like ligand 1A，TL1A)是 TNF 细胞因子家族的蛋白，也被称为 TNFSF15，主要由抗原提呈细胞（单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞），T 细胞和内皮细胞表达。TL1A 可在细胞表面上表达或分泌为可溶性细胞因子, 是死亡受体 3(Death Receptor 3，DR3)的配体。DR3 主要表达在 T 细胞，NK 细胞和 NKT 细胞，Treg 细胞，先天淋巴样细胞（Innate lymphoid cells，ILC），成纤维细胞和上皮细胞。

TL1A 与其受体死亡受体 3(DR3)结合，激活下游信号，然后参与先天性和适应性免疫稳态。

已有研究表明 TL1A 在许多自身免疫性疾病中起重要作用，如炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)、哮喘、多发性硬化症和关节炎。在炎症性肠病如溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's Disease, CD)患者的黏膜和血清中可以检测到 TL1A 的过量表达。TL1A 通过结合其功能受体 DR3 诱导刺激信号，激活 NF-kB 和 MAPK 通路，放大效应 T 细胞反应，包括 Th1、Th17、Th2 和 Th9。

因此，阻断 TL1A 与 DR3 的相互作用，有助于达到从炎症发生的早期进行干预的目的，抑制效应 T 细胞等免疫细胞释放促炎症反应的细胞因子，为 IBD 患者或其他 TL1A 相关疾病的治疗方法提供更多可能。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有技术缺少利用 TL1A 进行相关疾病治疗的药物的缺陷，提供了一种靶向 TL1A 的抗体及其应用。本发明的抗体可以有效结合至 TL1A 并且调节其活性，并具有减少或抑制 TL1A 与其受体 DR3 的结合和从而减少或抑制下游受体信号传导的能力。

本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

本发明第一方面提供一种靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，

所述重链可变区包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述轻链可变区包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中：

HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序

列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 51 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 52 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 13-19 任一所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 20-23 任一所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 33-39 任一所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 40-46 任一所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述可变区具有如下表 1 所示的重链可变区或轻链可变区的组合，

表 1 可变区组合

重链可变区	轻链可变区
SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 23

SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 45

SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 43

SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 55	SEQ ID NO: 56
SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 63

。

在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段还包含重链恒定区和轻链恒定区。

本发明中，所述重链恒定区和轻链恒定区为人源的或鼠源的。

在一些具体实施方案中，所述重链恒定区具有如 SEQ ID NO: 64-67 任一项所示的氨基酸序列。

在一些具体实施方案中，所述轻链恒定区具有如 SEQ ID NO: 68 或 69 所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段为全长抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv，例如为 scFv。

在一些具体实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段的重链具有如 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列，轻链具有如 SEQ ID NO: 25 或 26 所示的氨基酸序列。

在一些具体实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段的重链具有如 SEQ ID NO: 47 所示的氨基酸序列，轻链具有如 SEQ ID NO: 48 所示的氨基酸序列。

本发明第二方面提供一种抗体组合，所述抗体组合包括至少两种如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段。

本发明第三方面提供一种分离的核酸，所述分离的核酸编码如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段或如第二方面所述的抗体组合。

本发明第四方面提供一种重组表达载体，所述重组表达载体包含如第三方面所述的分离的核酸。

在一些实施方案中，所述重组表达载体为质粒、粘粒、噬菌体或病毒载体。

在一些具体实施方案中，所述质粒为 pCDNA3.1 质粒。

本发明第五方面提供一种转化体，所述转化体在宿主细胞中包含如第三方面所述的分离的核酸或如第四方面所述的重组表达载体。

在一些实施方案中，所述转化体为非动物或植物品种。

在一些实施方案中，所述宿主细胞为原核细胞或真核细胞。

在一些具体实施方案中，所述宿主细胞选自酵母细胞、哺乳动物细胞或适用于制备抗体或其抗原结合片段的其它细胞。

在一些具体实施方案中，所述哺乳动物为 HEK293 细胞。

本发明第六方面提供一种制备靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段的方法，所述方法包括培养如第五方面所述的转化体，从培养物中获得靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段。

本发明第七方面提供一种药物组合物，所述药物组合物包括如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段、如第二方面所述的抗体组合、如第三方面所述的分离的核酸、如第四方面所述的重组表达载体

或如第五方面所述的转化体以及药学上可接受的辅料。

本发明第八方面提供一种 TL1A 检测剂，所述 TL1A 检测剂包括如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段，和/或，如第二方面所述的抗体组合。

在一些实施方案中，所述 TL1A 检测剂用于非诊断目的的检测。

本发明第九方面提供如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段、如第二方面所述的抗体组合、如第三方面所述的分离的核酸、如第四方面所述的重组表达载体、如第五方面所述的转化体或者如第七方面所述的药物组合物在制备诊断剂或检测剂中的应用。

在一些实施方案中，所述诊断剂或检测剂用于诊断或检测由 TL1A 介导的疾病。

本发明第十方面提供如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段或者如第二方面所述的抗体组合在制备用于预防或治疗由 TL1A 介导的疾病的药物中的应用。

在一些实施方案中，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病(GVHD)、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。

本发明第十一方面提供一种预防、改善或治疗由 TL1A 介导的疾病、病症或病状的方法，其包括向有此需要的受试者施用有效量的本发明如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段、如第二方面所述的抗体组合或如第七方面所述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病(GVHD)、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。

本发明第十二方面提供如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段、如第二方面所述的抗体组合或如第七方面所述的药物组合物，其用于预防、改善或治疗由 TL1A 介导的疾病、病症或病状。

在一些实施方案中，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病(GVHD)、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。

本发明第十三方面提供一种检测 TL1A 的方法，其包括将如第一方面所述的抗体或其抗原结合片段或者如第二方面所述的抗体组合与待测样品接触。

在一些实施方案中，所述检测为非诊断目的的，例如通过检测所述抗体，对待测样品中的 TL1A 进行定量或定性。在一些实施方案中，所述待测样品为组织或细胞。

在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

本发明涉及结合至 TL1A 并且调节其活性的抗体。本发明的抗体或其抗原结合片段可具有减少或抑制 TL1A 与其受体 DR3 的结合和从而减少或抑制下游受体信号传导的能力。

附图说明

图 1 为 TF-1-NFkB-Luc 报告细胞化学发光图。

图 2 为 ELISA 方法检测 hu7B5-1 和 hu4G9 对 hTL1A 的结合 EC_{50}。

图 3 为流式细胞术法检测 hu7B5-1、hu7B5-2 和 hu4G9 对 hTL1A 的结合 EC_{50}。

图 4 为 hu7B5-1、hu7B5-2 和 hu4G9 对阻断 hTL1A 诱导的报告细胞活性的 IC_{50}。

图 5 为 ELSIA 方法鉴定 hu7B5-1 和 hu4G9 对 hTL1A 与 DR3 结合阻断的 OD_{450}。

图 6 为 hu7B5-1、hu7B5-2 和 hu4G9 对阻断 hTL1A 诱导的 IFN-γ 释放的 IC_{50}。

图 7A 和图 7B 为 hu7B5-1 和 hu4G9 分别与 human TRAIL/TNFSF10、human LIGHT/TNFSF14 和 Human Fas Ligand/TNFSF6 结合的 OD_{450}。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

定义

“抗体”是能够通过位于免疫球蛋白分子的可变区中的至少一个抗原识别位点特异性结合至靶诸如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等的免疫球蛋白分子。如本文中所使用，除非另外规定，否则该术语不仅包含完整多克隆或单克隆抗体，而且还包含与完整抗体竞争特异性结合的其任何抗原结合部分、包含抗原结合部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其它经修饰的构型。抗原结合部分包括例如 Fab、Fab’、F(ab’)2、Fd、Fv、结构域抗体(dAb，例如鲨鱼和骆驼类抗体)、包含互补决定区(CDR)的片段、单链可变片段抗体(scFv)、maxibody、minibody、intrabody、diabody、triabody、tetrabody、v-NAR 和双-scFv，以及含有足以将抗原特异性结合赋予多肽的免疫球蛋白的至少一部分的多肽。抗体包括任何种类的抗体或其抗原结合片段，诸如 IgG、IgA 或 IgM(或其亚类)，并且抗体不需要是任何特定种类。取决于免疫球蛋白的重链恒定区的抗体氨基酸序列，该免疫球蛋白可归于不同种类。存在五种主要类型的免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，并且这些免疫球蛋白中的几个可以进一步划分成亚类(同种型)，例如 IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgA1 和 IgA2。对应于不同种类的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α、δ、ε、γ 和 μ。不同种类的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是公知的。

如在本文中可互换使用的，术语抗体的“抗原结合部分”或“抗原结合片段”(或简言之“抗体部分”)是指保留特异性结合至抗原(例如 TL1A)的能力的抗体的一个或多个片段。已显示抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来执行。

抗体可来源于任何哺乳动物，包括但不限于人、猴、猪、马、兔、狗、猫、小鼠等，或其它动物

诸如鸟类(例如鸡)、鱼类(例如鲨鱼)和骆驼类(例如美洲驼)。

抗体的“可变区”是指单独或组合形式的抗体轻链(VL)的可变区或抗体重链(VH)的可变区。如本领域中已知，重链和轻链的可变区各自由通过三个互补决定区(CDR)(也称为高变区)连接的四个构架区(FR)组成，并且促成抗体的抗原结合位点的形成。若需要对象可变区的变体，特别是具有 CDR 区外部(即在构架区中)的氨基酸残基的取代，则可通过将对象可变区与含有与对象可变区相同的典型种类中的 CDR1 和 CDR2 序列的其它抗体的可变区进行比较来鉴定适当的氨基酸取代，优选保守氨基酸取代。

如本文中所使用，“单克隆抗体”是指从基本上均质的抗体群体获得的抗体，即除了可少量存在的可能的天然存在的突变外，构成此群体的个体抗体是相同的。单克隆抗体具有高度特异性，其针对单个抗原位点。此外，与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反，各单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。修饰语“单克隆”指示抗体的特征为从基本上均质的抗体群体获得，且不应被解释为需要通过任何特定方法产生所述抗体。

“人抗体”是具有这样的氨基酸序列的抗体：其对应于由人所产生的抗体的氨基酸序列和/或使用如本文所公开的任何制备人抗体的技术制备。人抗体的此定义特别排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

术语“嵌合抗体”意欲指其中可变区序列来源于一个物种且恒定区序列来源于另一物种的抗体，诸如其中可变区序列来源于小鼠抗体且恒定区序列来源于人抗体或反之亦然的抗体。该术语还涵盖包含来自一个物种的一个个体(例如第一小鼠)的 V 区和来自相同物种的另一个体(例如第二小鼠)的恒定区的抗体。

如本领域中已知的，抗体的“恒定区”是指单独或组合形式的抗体轻链的恒定区或抗体重链的恒定区。

术语“结合亲和力”在本文中用作两个分子例如抗体或其片段与抗原之间的非共价相互作用的强度的测量。术语“结合亲和力”用于描述单价相互作用(固有活性)。

如本文中所使用，“载体”意指能够递送并优选在宿主细胞中表达一个或多个目标基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸 DNA 或 RNA 表达载体、质粒、黏粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的 DNA 或 RNA 表达载体、封装于脂质体中的 DNA 或 RNA 表达载体和某些真核细胞诸如生产细胞。

“宿主细胞”包括可以是或已是用于并入多核苷酸插入物的载体的接受者的个体细胞或细胞培养物。宿主细胞包括单个宿主细胞的后代，并且后代可以由于天然、偶然或故意的突变而不必须地与原始亲本细胞完全相同(在形态上或在基因组 DNA 互补物上)。宿主细胞包括用本发明的多核苷酸在体内转染和/或转化的细胞。

术语“TL1A”意指 TL1A 的任何天然存在形式(无论单体或多聚的)，包括二聚体、三聚体等，其可来源于任何合适的生物体。如本文中所使用，“TL1A”是指哺乳动物 TL1A，诸如人、大鼠或小鼠以及非人灵长类动物、牛、绵羊或猪 TL1A。术语“TL1A”还涵盖这样的 TL1A 分子的片段、变体、

异型体和其它同源物。变体 TL1A 分子将通常表征为具有与天然存在的 TL1A 相同类型的活性，诸如结合 DR3 的能力和诱导受体调节的活性的能力。

可用于本发明的抗体可包括单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段(例如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、Fc 等)、嵌合抗体、双特异性抗体、异缀合抗体、单链(ScFv)、其突变体、包含抗体部分(例如结构域抗体)的融合蛋白、人源化抗体和包含所需特异性的抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其它修饰构型，包括抗体的糖基化变体、抗体的氨基酸序列变体和共价经修饰抗体。抗体可以是鼠、大鼠、人或任何其它来源的(包括嵌合或人源化抗体)。在一些实施方案中，TL1A 抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中，抗体是嵌合、人源化或人抗体。在特定实施方案中，抗体是人抗体。

本申请中使用 HCDR1 代表 VH 互补决定区 1、HCDR2 代表 VH 互补决定区 2、HCDR3 代表 VH 互补决定区 3、LCDR1 代表 VL 互补决定区 1、LCDR2 代表 VL 互补决定区 2、LCDR3 代表 VL 互补决定区 3。

本申请中使用的培养基均为 RPMI 1640 培养基（购自 Gibco，61870036）。

实施例 1：靶向 TL1A 的单克隆抗体发现

1.1 免疫与融合

使用 TL1A 蛋白免疫 Balb/c 小鼠（购自北京维通利华），分离与 TL1A 抗原有较强抗体特异性反应的免疫小鼠的脾脏细胞。将脾细胞与骨髓瘤细胞按 4:1 的比例混合于 37℃预热，离心弃上清，轻击管底使沉淀细胞松散均匀，置 37℃水浴中保温。将 1ml PEG 在 1 分钟内加入混合的细胞中，边加边轻轻混匀，在 60 秒内加 2mL 预热的 SFM 培养基，再 3 分钟内加入 3mL，5mL，10mL 至 30mL，37℃静置 10 分钟。1000r/min 5 分钟离心弃上清，加入含有 HAT 和杂交瘤培养添加剂的培养基 MD2001 Clone Easy 中，重悬细胞，加入总体积 240mL 的培养基中混匀。分装 96 孔细胞培养板，每孔 0.2ml，6 天后用 HAT 培养基置换原来的培养基。观察杂交瘤细胞生长情况，待其长至孔底面积 1/10 以上时吸出上清供抗体检测。

所使用的 TL1A 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 1 所示。

1.2 ELISA 结合实验初步筛选阳性杂交瘤细胞

取酶标板（购自苏州海狸生物，40304）按每孔 1μg/mL 加入用 PBS 稀释的 TL1A 蛋白，4℃包被过夜，将包被好的细胞板用 PBST 清洗一遍，然后加入封闭液（PBS+2%BSA+0.01%Tween 20）室温封闭约 2h，弃去封闭液，然后加入融合后的杂交瘤培养上清 90μL，加入时做好标记，以对应 96 孔细胞板，然后室温静置孵育 1h，用 PBST 清洗三遍，加入 90μL 用抗体稀释液（PBS+0.5%BSA+0.01%Tween 20）稀释的二抗（1:20000 稀释），室温静置 1h，用 PBST 清洗三遍，加入 45μLTMB 溶液显色约 5min，然后加入终止液终止显色，并在酶标仪上用 OD_{450} 读值。根据 OD 值选择了读值较高与 TL1A 具有亲和性较强的杂交瘤细胞孔进行转孔培养，具体结果见表 2，表 3。根据表 2 中显示，第一次杂交瘤融合细胞中 2B9 细胞株的 OD_{450} 值较高，达到 1.1855，第二次杂交瘤融合细胞中 3A6 细胞株的 OD_{450} 值较高，达到 1.5874。

表 2 第一次杂交瘤融合细胞上清 ELISA 筛选结果

细胞株	OD 值	细胞株	OD 值	细胞株	OD 值
1G8	0.4959	7A5	0.5582	12E6	0.6554
2B9	1.1855	7D1	0.7323	17A3	0.801
2B10	0.6345	7D10	0.5885	19C9	0.4836
3D1	0.7159	7B5	0.5169	21C11	0.2422
4C6	0.6759	7G10	0.5013		
6H8	0.7573	10G5	0.5312		

表 3 第二次杂交瘤融合细胞上清 ELISA 筛选结果

细胞株	OD 值	细胞株	OD 值	细胞株	OD 值	细胞株	OD 值
1B5	0.7875	7E4	1.0192	12H2	1.4856	16F12	0.7728
2C11	1.1098	7D11	1.0592	13B9	0.6856	17C4	0.5888
2G10	1.0556	7H4	1.1045	13C8	0.8093	17C9	0.637
3A6	1.5874	8B9	0.8311	14D3	1.0512	18D10	1.023
3E5	1.1556	8C5	0.8104	14G1	0.6559	19H1	0.7691
3F9	1.1386	8F11	0.8357	14G4	0.6804	19F4	1.0813
4C1	1.1233	9B4	0.8168	14F9	0.5806	19F8	0.7326
4G9	1.2625	9E12	0.8155	15C4	0.6736	20D7	0.4339
5H4	1.381	10F8	0.6772	15C9	0.6526		
6B4	0.5615	10F11	0.6955	15G11	1.1743		
7A4	1.1252	11D9	0.4207	16F8	0.5074		

1.3 报告基因法初步筛选阳性杂交瘤细胞

为了评估抗体通过抑制TL1A-DR3相互作用阻断细胞内信号传导的功能，我们构建了TF-1-NFκB-Luc 报告基因细胞系（NFκB-Luc 报告基因质粒购自碧云天生物，D2206）。TF-1 细胞(购自武汉普诺赛，CL-0232)是一种人红系白血病细胞系，该细胞表达 TL1A 的受体 DR3，用 NFκB-Luc 荧光素酶报告基因转染 TF-1 细胞，得到由 NFκB 驱动的荧光素酶基因转导的细胞。通过检测荧光素酶的活性，可以评估 TL1A 通过 DR3 对 NFkB 通路的激活作用。

收集对数生长期的 TF-1-NFκB-Luc 报告基因细胞系，PBS 洗 2 遍，用不含 GM-CSF RPMI 1640 培养基（购自 Gibco，61870036）饥饿过夜，将 ELISA 初筛选中的杂交瘤上清加入 96 孔白底板中，加入稀释后的 TL1A 蛋白，37℃孵育 30 分钟，收集饥饿过夜的报告细胞计数，每孔加入 30000 个细胞，混匀 37℃孵育 4.5 小时，加入 50μL/孔 One-lite 发光底物试剂（购自诺唯赞，DD1203-03），室温避光孵育 5 分钟后于酶标仪读取化学发光。结果如图 1 结果显示，1G8，6H8，7B5，7D10，17A3，19C9，1B5，3A6，4G9，5H4，12H2，13C8，15C4，15G11，16F12，18D10，20D7 为有抑制活性的细胞。

1.4 ELISA 实验确定杂交瘤细胞亚克隆

根据 ELISA 初筛及报告基因法挑选 16 个阳性细胞孔的细胞用有限稀释法进行第一次亚克隆，将 96 孔板中阳性克隆孔细胞吹匀，转入含 1mL 培养基的 24 孔板中，吸取 20μL 悬浮细胞培养液到 80μL 转孔培养基中混匀，然后计数，根据计数结果，取含总数 100 个细胞的稀释培养基加入到 20mL 转孔培养基中，充分混匀，然后每孔 200μL 铺满 96 孔板，所有阳性克隆依次铺板完成后，放入 37℃细胞培养箱中培养，4-5 天时镜下观察 96 孔板并记录单克隆孔，培养到第 7 天时通过 ELISA 在 TL1A 抗原包被的板上进行亚克隆 ELISA 筛选，选择分泌抗 TL1A 特异性抗体的杂交瘤细胞。根据 OD_{450} 读值结果及细胞状态，挑选 6H8F3，7B5C11，1B5C11，3A6G8，4G9E1，12H2G4，13C8G10，15C4A11，16F12A2，18D10D11，20D7E2，17A3C8，19C9E4 细胞孔位置的细胞进行转孔培养。待转入 24 孔的细胞达到对数生长期后，转移到直径 10cm 的培养皿（dish）中培养，待细胞长满皿底 80%以上时，冻存细胞。

实施例 2：杂交瘤抗体的表达、纯化

冻存细胞后的皿中继续用无血清培养基培养细胞，待杂交瘤细胞再次长至细胞皿底 80%以上时，再将细胞分皿培养，每个克隆共培养约 50mL，5-7 天后收获上清进行纯化，将收获的杂交瘤细胞培养上清离心（300g, 10min），过滤澄清，放置冰上作为上样样品，用平衡缓冲液平衡 protein A 柱 5-8 个柱体积，然后将过滤的上清过柱，收集流穿，待上完样品后用平衡液清洗层析柱 15-20 个柱体积，或至 A280 吸收值降为 20mAu 以下，用 20mM 柠檬酸钠洗脱缓冲液（pH=3.0）洗脱结合抗体，得到约 2.5mL 的洗脱蛋白，立即将洗脱液 pH 调至中性，用 nanodrop 检测抗体浓度并记录结果。

实施例 3：制备辉瑞和普罗米修斯公司的 TL1A 靶向单克隆抗体作为参照抗体

3.1 辉瑞公司的抗 TL1A 单克隆抗体 PF-06480605(RVT-3101)，序列参考自专利 US9683998B2，重链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示，轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 3 所示。

3.2 普罗米修斯/默沙东公司的抗 TL1A 单克隆抗体 RPA-023（MK-7240），序列参考自专利 WO2022178158A1，重链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示，轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 5 所示。

实施例 4：检测候选分子在报告基因实验中的阻断作用

收集对数生长期的 TF-1-NFkB-Luc 报告细胞，PBS 洗 2 遍，用不含 GM-CSF 培养基饥饿过夜，将纯化的杂交瘤抗体(7.5μg/mL 起始，4 倍系列稀释，共 8 个浓度梯度)加入 96 孔白底板中，加入稀释后的 TL1A 蛋白，终浓度 20ng/mL，37℃孵育 30 分钟，收集饥饿过夜的报告细胞计数，每孔加入 30000 个细胞，混匀 37℃孵育 4.5 小时，加入 50μL/孔 One-lite 发光底物试剂，室温避光孵育 5 分钟后于酶标仪读取化学发光。结果如表 4 所示，根据是否能完全阻断报告基因激活活性及 IC_{50} 值，挑选出 4G9E1，15C4A11, 18D10D11, 7B5C11 共 4 个克隆进行下一步阻断细胞因子释放活性检测。

表 4 杂交瘤抗体在报告基因实验中阻断活性

杂交瘤抗体	IC_{50}（μg/mL）

1B5C11	1.314
3A6G8	0.1036
4G9E1	0.01192
12H2G4	0.07535
13C8G10	0.0186
15C4A11	0.01702
16F12A2	0.01585
18D10D11	0.01594
20D7E2	0.0267
6H8F3	0.0465
7B5C11	0.01019
17A3C8	3.619
19C9E4	5.356

实施例 5：检测候选分子对 TL1A 联合 IL12/IL18 诱导的 PBL（peripheral blood lymphocyte）细胞释放 IFN-γ 的阻断作用

复苏冻存的 PBMC 于预温的培养基中，离心（300g, 10min），重悬细胞加入培养瓶中于 37℃培养，2 小时后收集未贴壁淋巴细胞（PBL）计数，0.2M/孔铺至 96 孔 U 底板中。加入倍比稀释的待测抗体（10μg/mL, 3 倍系列稀释，8 个梯度）至 U 底板中，加入 50ng/mL 的 TL1A 蛋白至 96 孔 U 底板中，将 0.5ng/mL IL-12 及 5ng/mL IL-18 蛋白加入到 U 底板中，于 37℃培养。孵育 24 小时后，2000rpm 15min 离心，收集培养上清，用 ELISA 方法检测上清中 IFN-γ 含量。结果如表 5 所示，根据 IC_{50} 值最终挑选 4G9E1，7B5C11 作为最终细胞克隆。

表 5 杂交瘤抗体在细胞因子实验中阻断活性

杂交瘤抗体	IC_{50}（μg/mL）
4G9E1	0.07510
15C4A11	0.1648
18D10D11	0.1409
7B5C11	0.07167

实施例 6：小鼠 7B5C11，4G9E1 抗体的克隆和测序

将生长到对数生长期的杂交瘤细胞 7B5C11 和 4G9E1 计数，取 50-100 万个细胞离心弃上清，然后用无菌 PBS 清洗一遍细胞，用试剂盒(购自 Takara, 9767)提取细胞的总 RNA，测定提取 RNA 的浓度和纯度，然后用 oligoDT 引物和逆转录酶在 42℃条件下进行逆转录 45mins 合成 cDNA。PCR 扩增后取 10μL PCR 产物凝胶电泳鉴定，将条带大小正确的 PCR 产物室温链接到 T 载体(购自 Takara, 6013)上，反应 30mins 后转化 DH5α 细胞，37℃震荡培养 30mins，然后涂板培养过夜进行蓝白斑筛选，挑选 10 个白斑送测序，得到测序结果后进行分析比对，最后得到候选抗体的重轻链序列。7B5C11 VH 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 13 所示，7B5C11 VL 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示，4G9E1 VH 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 33 所示，4G9E1 VL 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 40 所示。

此外，15C4A11 VH 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 55 所示，15C4A11 VL 的氨基酸序列如 SEQ ID

NO: 56 所示，18D10D11 VH 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 62 所示，18D10D11 VL 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 63 所示。

实施例 7：人源化抗体构建

将得到的候选抗体序列进行人源化，首先分析抗体可变区序列，确定抗体 CDR 区和框架（Framework）区，然后将 Framework 区与人源 germline 序列进行比对，将最匹配的人源 germline 抗体序列可变区 framework 替换小鼠候选抗体可变区 framework，最后将小鼠候选抗体恒定区也替换为人源抗体恒定区，得到 CDR 区为鼠源，其他区域为人源序列的人源化抗体。根据文献（Hwang WY, et al. (2005) Use of human germline genes in a cdr homology-based approach to antibody humanization；Tamura M, et al. (2000) Structural correlates of an anticarcinoma antibody: Identification of specificity-determining residues (sdrs) and development of a minimally immunogenic antibody variant by retention of sdrs only；Morrow JK, Zhang S. (2012) Computational prediction of protein hot spot residues.）及抗体空间结构，需将人源化的 framework 区中的重点氨基酸位点突变回原小鼠抗体序列中的氨基酸；如回复突变超过两个氨基酸，需进行排列组合后表达检测，根据回复突变后的抗体重轻链序列合成基因。

然后将重轻链排列组合分别克隆至含有人 κ 恒定区和人 IgG1-LALA 重链恒定区的载体中。将含有重轻链的质粒排列组合后转染 CHO 细胞表达，取表达后的细胞上清检测人源化后的抗体亲和力，将嵌合抗体作为对照，人源化后的抗体亲和力不能低于对照抗体。最后挑选亲和力最好的人源化轻重链组合：hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 作为最终的人源化抗体。hu7B5 的重链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 24 所示，hu7B5-1 的轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 25 所示，hu7B5-2 的轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 26 所示，hu4G9 的重链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 47 所示，hu4G9 的轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 48 所示。

实施例 8：鉴定人源化抗体对 TL1A 蛋白的亲和力

8.1 ELISA 方法

取酶标板按每孔 1μg/mL 加入用 PBS 稀释的抗体，4℃包被过夜，将包被好的细胞板用 PBST 清洗三遍，然后加入封闭液（PBS+2%BSA+0.01%Tween 20）室温封闭约 1h，弃去封闭液，然后加入倍比稀释后的 TL1A 蛋白 100μL（200nM 起始，5 倍系列稀释，8 个浓度梯度），室温静置孵育 1h，用 PBST 清洗三遍，加入 100μL 用抗体稀释液（PBS+0.5%BSA+0.01%Tween 20）稀释的二抗（1:20000 稀释），室温静置 1h，用 PBST 清洗三遍，加入 100 μL TMB 溶液显色约 5min，然后加入终止液终止显色，并在酶标仪上读取 OD_{450}。结果如图 2 所示，hu7B5-1 和 hu4G9 对 hTL1A 的结合 EC_{50} 分别为 0.5710nM 和 0.7765nM，PF-06480605 和 PRA-023 对 hTL1A 的结合 EC_{50} 分别为 0.5180nM 和 0.7454nM。

8.2 生物膜干涉法

基于生物膜干涉（BLI）技术检测了 hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 与人 TL1A 的亲和力。使用 Gator 仪器，先将抗体固化到 Protein A 探针，然后将 TL1A 蛋白稀释至 200nM、100nM、50nM、25nM、

12.5nM、6.25nM。使用 Gator®检测抗体的结合和解离曲线检测程序如表 6 所示。TL1A 蛋白与 hu7B5-1，hu7B5-2，和 hu4G9 抗体结合后的解离常数结果如表 7 所示。

表 6 使用 Gator®检测抗体的结合和解离曲线检测程序

步骤名称	检测时间(s)	样品
活化	120	K 缓冲液
固定	120	抗体
平衡	60	K 缓冲液
结合	180	TL1A 蛋白
解离	180	K 缓冲液
探针再生	重复 3 次	再生缓冲液/中和缓冲液

表 7 TL1A 蛋白与 hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 抗体结合后的解离常数

	koff(1/s)	kon(1/Ms)	KD(M)
hu7B5-1	0.000509	2.72E+05	1.87E-09
hu7B5-2	0.00039	2.39E+05	1.63E-09
hu4G9	0.000476	3.70E+05	1.28E-09
PF-06480605	0.000609	2.47E+05	2.46E-09
PRA-023	0.000494	1.48E+05	3.33E-09

8.3 流式细胞术法

收集对数生长期的 HEK293-hTL1A 细胞，用染色缓冲液（PBS+2%FBS）重悬细胞计数，50000/孔加入到 96 孔 V 底板。将倍比稀释的待测抗体（30μg/mL 起始，5 倍系列稀释，共 8 个浓度梯度）加入到 96 孔 V 底板，4℃孵育 1 小时。用染色缓冲液洗 2 遍，然后加入 FITC 标记的山羊抗人 IgG 二抗（购自 Abcam，ab7149），4℃孵育 1 小时。染色缓冲液洗 2 遍，用 CytoFLEX 流式细胞仪分析。结果如图 3 所示，hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 对 hTL1A 的结合的 EC_{50} 分别为 0.2995μg/mL,0.3252μg/mL 和 0.2332μg/mL，PF-06480605 和 PRA-023 对 hTL1A 的结合的 EC_{50} 分别为 0.3182μg/mL 和 0.6265μg/mL。

实施例 9：鉴定人源化抗体对 TL1A 诱导的 TF-1-NFkB-Luc 报告细胞活性的阻断作用

收集对数生长期的 TF-1-NFkB-Luc 报告细胞，PBS 洗 2 遍，用不含 GM-CSF 培养基饥饿过夜，将 hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 加入 96 孔白底板中，加入稀释后的 TL1A 蛋白，37℃孵育 30 分钟，收集饥饿过夜的报告细胞计数，每孔加入 30000 个细胞，混匀 37℃孵育 4.5 小时，加入 50μL/孔 One-lite 发光底物试剂，室温避光孵育 5 分钟后于酶标仪读取化学发光。结果如图 4 所示，hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 对阻断 TL1A 诱导的报告细胞活性的 IC_{50} 分别为 0.008743μg/mL，0.01073μg/mL 和 0.01146μg/mL，PF-06480605 和 PRA-023 的 IC_{50} 分别为 0.007735μg/mL 和 0.04554μg/mL。

实施例 10：ELSIA 方法鉴定人源化抗体对 TL1A 与 DR3 结合的阻断作用

取酶标板按每孔 2μg/mL 加入用 PBS 稀释的 DR3 蛋白（购自百普赛斯，TN5-H5258），4℃包被

过夜，将包被好的细胞板用 PBST 清洗三遍，然后加入封闭液（PBS+2%BSA+0.01%Tween 20）室温封闭约 1h，弃去封闭液，然后将稀释后的 TL1A 蛋白（终浓度 0.5μg/mL）和梯度稀释的待测抗体混合，每孔加入 100μL，室温静置孵育 2h。用 PBST 清洗三遍，加入 100μL 用抗体稀释液（PBS+0.5%BSA+0.01%Tween 20）稀释的二抗（1:30000 稀释），室温静置 1h。用 PBST 清洗三遍，加入 100μLTMB 溶液显色约 5min，然后加入终止液终止显色，并在酶标仪上读取 OD_{450}。具体结果如图 5 所示，hu7B5-1 和 hu4G9 对 TL1A 与 DR3 结合阻断的 IC_{50} 值分别为 0.551μg/mL 和 1.05μg/mL，PF-06480605 和 PRA-023 的 IC_{50} 分别为 1.14μg/mL 和 4.492μg/mL。

实施例 11：鉴定人源化抗体对 TL1A 联合 IL12/IL18 诱导的 PBL 细胞释放 IFN-γ 的阻断作用

复苏冻存的 PBMC 于预温的培养基中，离心（300g, 10min），重悬细胞加入培养瓶中于 37℃培养，2 小时后收集未贴壁 PBL 细胞计数，0.2M/孔铺至 96 孔 U 底板中。加入倍比稀释的待测抗体（10μg/mL，3 倍系列稀释，8 个梯度）至 U 底板中，加入 50ng/mL 的 TL1A 蛋白至 96 孔 U 底板中，将 0.5ng/mL IL-12 及 5ng/mL IL-18 蛋白加入到 U 底板中，于 37℃培养。孵育 24 小时后，2000rpm 15min 离心，收集培养上清，用 ELISA 方法检测上清中 IFN-γ 含量。结果如图 6 所示，hu7B5-1，hu7B5-2 和 hu4G9 对阻断 TL1A 诱导的 IFN-γ 释放的 IC_{50} 值分别为 0.1393μg/mL，0.1006μg/mL 和 0.1391μg/mL，PF-06480605 的 IC_{50} 为 0.1298μg/mL。

实施例 12：鉴定人源化抗体对食蟹猴 TL1A 的亲和力

基于生物膜干涉（BLI）技术检测了 hu7B5-1 和 hu4G9 与食蟹猴 TL1A 的亲和力。使用 Gator 仪器，先将抗体固化到 Protein A 探针，然后将食蟹猴 TL1A 蛋白稀释至 200nM、100nM、50nM、25nM、12.5nM、6.25nM。使用 gator 检测抗体的结合和解离曲线检测程序如表 8 所示。食蟹猴 TL1A 蛋白与 hu7B5-1 和 hu4G9 抗体结合后的解离常数结果如表 9 所示，hu7B5-1 和 hu4G9 都与食蟹猴 TL1A 有交叉反应，KD 值分别为 2.52E-09M 和 1.87E-09M。

表 8 使用 Gator®检测抗体的结合和解离曲线检测程序

步骤名称	检测时间(s)	样品
活化	120	K 缓冲液
固定	120	抗体
平衡	60	K 缓冲液
结合	180	TL1A 蛋白
解离	180	K 缓冲液
探针再生	重复 3 次	再生缓冲液/中和缓冲液

表 9 食蟹猴 TL1A 蛋白与 hu7B5-1 和 hu4G9 抗体结合后的解离常数

	koff(1/s)	kon(1/Ms)	KD(M)
hu7B5-1	0.000598	2.38E+05	2.52E-09
hu4G9	0.00064	3.43E+05	1.87E-09

PF-06480605	0.000518	2.19E+05	2.37E-09
PRA-023	0.000452	1.72E+05	2.62E-09

实施例 13：鉴定人源化抗体对 hTL1A 的结合特异性

取酶标板按每孔 1μg/mL 加入用 PBS 稀释的 hu7B5-1 或 hu4G9 抗体，4℃包被过夜，将包被好的细胞板用 PBST 清洗三遍，然后加入封闭液（PBS+2%BSA+0.01%Tween 20）室温封闭约 1h，弃去封闭液，然后加入稀释后的 TNFSF6, TNFSF10 和 TNFSF14 蛋白每孔 100μL，室温静置孵育 1h。用 PBST 清洗三遍，加入 100μL 用抗体稀释液（PBS+0.5%BSA+0.01%Tween 20）稀释的二抗（1:20000 稀释），室温静置 1h。用 PBST 清洗三遍，加入 100μL TMB 溶液显色约 5min，然后加入终止液终止显色，并在酶标仪上读取 OD_{450}。结果如图 7A 和图 7B 显示，hu7B5-1 和 hu4G9 与同家族三个蛋白无结合反应。

本发明用到的序列如表 10 所示。

表 10 序列表

序列号	名称	序列
SEQ ID NO: 1	TL1A	LKGQEFAPSHQQVYAPLRADGDKPRAHLTVVRQTPTQHFKNQFPALHWEH ELGLAFTKNRMNYTNKFLLIPESGDYFIYSQVTFRGMTSECSEIRQAGRPNK PDSITVVITKVTDSYPEPTQLLMGTKSVCEVGSNWFQPIYLGAMFSLQEGD KLMVNVSDISLVDYTKEDKTFFGAFLL
SEQ ID NO: 2	PF-06480605 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR ENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
SEQ ID NO: 3	PF-06480605 轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID	RPA-023	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWM

NO: 4	重链	GRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCSRS GGLPDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 5	RPA-023 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRPWIYATS NLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 6	hu7B5 HCDR1	AYEIH
SEQ ID NO: 7	hu7B5 HCDR2	GIDPDTGGTAYNQKFKD
SEQ ID NO: 8	hu7B5 HCDR3	FRLLRYYTLDY
SEQ ID NO: 9	hu7B5-2 LCDR1	KSSQSLLDADAKTYLN
SEQ ID NO: 10	hu7B5-1 LCDR1	KSSQSLLDGDGKTYLN
SEQ ID NO: 11	hu7B5 LCDR2	LVSKLDS
SEQ ID NO: 12	hu7B5 LCDR3	LQATHLPWT
SEQ ID NO: 13	7B5C11 VH	EVKLQESGAELVRPGASVKLSCKASGYAFTAYEIHWVKQTPVHGLDWIGGI DPDTGGTAYNQKFKDKATLTADKSSNTAYMELHSLTSEDSAVYYCTRFRLL RYYTLDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO: 14	7B5 VH-0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYEIHWVRQAPGQGLEWMG GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID	7B5 VH-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG

NO: 15	4	GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 16	7B5 VH-5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 17	7B5 VH-6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 18	7B5 VH-8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG GIDPDTGGTAYNQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRFRL LRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 19	hu7B5 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 20	7B5C11 VL	DIVMTQSPLTLSVTLGQPASISCKSSQSLLDGDGKTYLNWLLQRPGESPKLL MYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLQIRRVEAEDLGIYYCLQATHLPWTF GGGTKLEIK
SEQ ID NO: 21	7B5 VL-1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLDGDGKTYLNWLQQRPGQPPRLL MYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQATHLPWT FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	hu7B5-1 VL	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLDGDGKTYLNWLQQRPGQPPRLL IYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQATHLPWTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	hu7B5-2 VL	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLDADAKTYLNWLQQRPGQPPRLL IYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQATHLPWTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 24	hu7B5 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYEIHWVRQAPGQGLEWIG GIDPDTGGTAYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARFR LLRYYTLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

		SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 25	hu7B5-1 轻链	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLDGDGKTYLNWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQATHLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 26	hu7B5-2 轻链	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLDADAKTYLNWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQATHLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	hu4G9 HCDR1	DFYMN
SEQ ID NO: 28	hu4G9 HCDR2	EIDPNNGGTKYNQKFKD
SEQ ID NO: 29	hu4G9 HCDR3	ERIQGWFAY
SEQ ID NO: 30	hu4G9 LCDR1	KASQNVGTAVA
SEQ ID NO: 31	hu4G9 LCDR2	SVSNRYT
SEQ ID NO: 32	hu4G9 LCDR3	QQYSDSPFT
SEQ ID NO: 33	4G9E1 VH	EVKLEESGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDFYMNWVKQSHGKSLEWIGEIDPNNGGTKYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSGVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 34	4G9 VH-0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQGLEWMGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 35	4G9 VH-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQGLEWIGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 36	4G9 VH-2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQSLEWIGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE

		RIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 37	4G9 VH-4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQGLEWMGEIDPNNGGTKYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 38	4G9 VH-5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQSLEWIGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 39	hu4G9 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQGLEWMGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 40	4G9E1 VL	DIVLTQSTKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKIMIYSVSNRYTGVPDRFTGSRSGTDFTLTISNIQSEDLADYFCQQYSDSPFTFATGTKLEIK
SEQ ID NO: 41	4G9 VL-0	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLLIYSVSNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 42	4G9 VL-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLMIYSVSNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 43	4G9 VL-2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLMIYSVSNRYTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 44	4G9 VL-3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKIMIYSVSNRYTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 45	4G9 VL-4	DIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLMIYSVSNRYTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 46	hu4G9 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLMIYSVSNRYTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYSDSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 47	hu4G9 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMNWVRQAPGQGLEWMGEIDPNNGGTKYNQKFKDRVTLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARERIQGWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

		YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 48	hu4G9 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKVPKLMIYSV SNRYTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYSDSPFTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	15C4A11 /18D10D 11 HCDR1	DYAMS
SEQ ID NO: 50	15C4A11 HCDR2	TISSGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 51	15C4A11 HCDR3	QDRYDVRVWFPY
SEQ ID NO: 52	15C4A11 LCDR1	RASQDISNYLN
SEQ ID NO: 53	15C4A11 LCDR2	YASRLHS
SEQ ID NO: 54	15C4A11 LCDR3	QQGYSLP
SEQ ID NO: 55	15C4A11 VH	EVKLEESGGVLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYAMSWVRQTPEKRLEWVATI SSGGTYTYYPDSVKGRFTMSRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCARQD RYDVRVWFPYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 56	15C4A11 VL	DIVITQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYAS RLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIRNLEQEDIATYFCQQGYSLPWTFGGGTKL EFK
SEQ ID NO: 57	18D10D11 HCDR2	TISSGGTYPYYPDSVKG
SEQ ID	18D10D1	QDRSDVRVWFPH

NO: 58	1 HCDR3	
SEQ ID NO: 59	18D10D1 1 LCDR1	RASQDIAKYLN
SEQ ID NO: 60	18D10D1 1 LCDR2	YTSRLHL
SEQ ID NO: 61	18D10D1 1 LCDR3	QQGYTLP
SEQ ID NO: 62	18D10D1 1 VH	EVKLEQSGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYAMSWVRQIPEQRLEWVATI SSGGTYPYYPDSVKGRFAISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAIYFCARQDRS DVRVWFPHWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 63	18D10D1 1 VL	DIVLTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDIAKYLNWYQQKPDGTVKLLIFYTS RLHLEVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGYTLPWTFGGGTNL EIK
SEQ ID NO: 64	CH-1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 65	CH-2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 66	CH-3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 67	CH-4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 68	CL-1	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
SEQ ID NO: 69	CL-2	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段，其特征在于，所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，

所述重链可变区包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述轻链可变区包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中：

HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 51 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 52 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列；

或者，HCDR1 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列，HCDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列，HCDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列，LCDR1 包含如 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列，LCDR2 包含如 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，LCDR3 包含如 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。

2. 如权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段，其特征在于，

所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 13-19 任一所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 20-23 任一所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 33-39 任一所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 40-46 任一所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段，其特征在于，

所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 22 或 23 所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列；

或者，所述重链可变区具有如 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列，所述轻链可变区具有如 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其特征在于，所述抗体或其抗原结合片段还包含重链恒定区和轻链恒定区；较佳地，所述重链恒定区和轻链恒定区为人源的或鼠源的；

更佳地，所述重链恒定区具有如 SEQ ID NO: 64-67 任一项所示的氨基酸序列，轻链恒定区具有如 SEQ ID NO: 68 或 69 所示的氨基酸序列。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其特征在于，所述抗体或其抗原结合片段为全长抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv，例如为 scFv。

6. 一种抗体组合，其特征在于，所述抗体组合包括至少两种如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

7. 一种分离的核酸，其特征在于，所述分离的核酸编码如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段或如权利要求 6 所述的抗体组合。

8. 一种重组表达载体，其特征在于，所述重组表达载体包含如权利要求 7 所述的分离的核酸；

较佳地，所述重组表达载体为质粒、粘粒、噬菌体或病毒载体；

更佳地，所述质粒为 pCDNA3.1。

9. 一种转化体，其特征在于，所述转化体在宿主细胞中包含如权利要求 7 所述的分离的核酸或如权利要求 8 所述的重组表达载体；

较佳地，所述宿主细胞为原核细胞或真核细胞；

更佳地，所述宿主细胞选自酵母细胞、哺乳动物细胞或适用于制备抗体或其抗原结合片段的其它细胞；所述哺乳动物细胞例如为 HEK293 细胞。

10. 一种制备靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段的方法，其特征在于，所述方法包括培养如权利要求 9 所述的转化体，从培养物中获得靶向 TL1A 的抗体或其抗原结合片段。

11. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、如权利要求 6 所述的抗体组合、如权利要求 7 所述的分离的核酸、如权利要求 8 所述的重组表达载体或如权利要求 9 所述的转化体；以及药学上可接受的辅料。

12. 一种 TL1A 检测剂，其特征在于，所述 TL1A 检测剂包括如权利要求 1-5 所述的抗体或其抗原结合片段，和/或，如权利要求 6 所述的抗体组合。

13. 如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、如权利要求 6 所述的抗体组合、如权利要求 7 所述的分离的核酸、如权利要求 8 所述的重组表达载体、如权利要求 9 所述的转化体或者如权利要求 11 所述的药物组合物在制备诊断剂或检测剂中的应用；

较佳地，所述诊断剂或检测剂用于诊断或检测由 TL1A 介导的疾病。

14. 一种检测 TL1A 的方法，其特征在于，所述方法包括将如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段或者如权利要求 6 所述的抗体组合与待测样品接触；

较佳地，所述检测为非诊断目的的。

15. 如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段或者如权利要求 6 所述的抗体组合在制备用于预防或治疗由 TL1A 介导的疾病的药物中的应用；

较佳地，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病 IBD、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病 GVHD、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。

16. 一种预防、改善或治疗由 TL1A 介导的疾病、病症或病状的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、如权利要求 6 所述的抗体组合、或如权利要求 11 所述的药物组合物；

较佳地，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病 IBD、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病 GVHD、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。

17. 如权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、如权利要求 6 所述的抗体组合、或如权利要求 11 所述的药物组合物，其用于预防、改善或治疗由 TL1A 介导的疾病、病症或病状；

较佳地，所述疾病选自以下的至少一种：炎性肠病 IBD、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏症、糖尿病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化、移植排斥反应、移植物抗宿主病 GVHD、原发性胆汁性肝硬化、动脉粥样硬化、膀胱综合征/间质性膀胱炎、尿肠功能障碍、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、湿疹性皮炎、银屑病和硬皮病。